

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-212862

(43)Date of publication of application : 30.07.2003

(51)Int.Cl.

C07D239/88

(21)Application number : 2002-007014

(71)Applicant : UBE IND LTD

(22)Date of filing : 16.01.2002

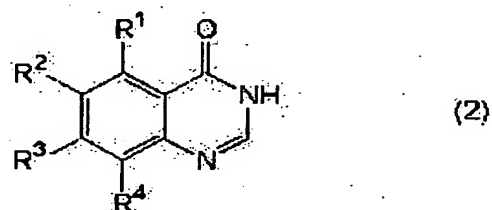
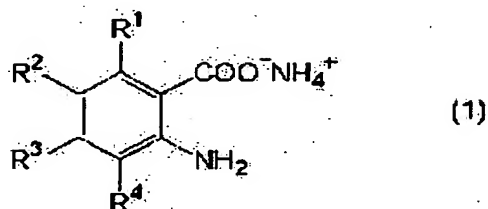
(72)Inventor : NISHINO SHIGEYOSHI
HIROTSU KENJI
SHIMA HIDEYOSHI
HARADA TAKASHI
ODA HIROYUKI

(54) METHOD FOR PRODUCING QUINAZOLIN-4-ONE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a simple and industrially preferred method for producing quinoxalin-4-one derivative, by which the quinoxalin-4-one derivative represented by general formula (2) (R¹, R², R³ and R⁴ are each a group not participating in the reaction, provided that R¹, R², R³ and R⁴ may be bound to each other to form a ring) can be produced from an anthranilic acid derivative ammonium salt represented by general formula (1) in a high yield under mild conditions.

SOLUTION: This industrially preferred method for producing the quinoxalin-4-one derivative is characterized by reacting the anthranilic acid derivative ammonium salt with a formic acid derivative.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

02.02.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's]

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

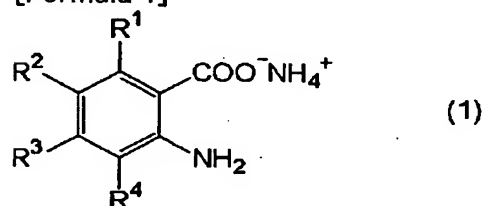
3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

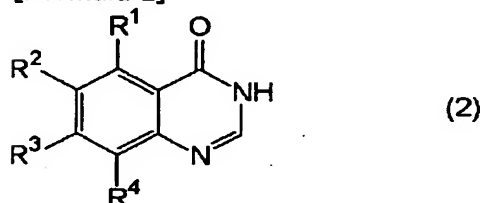
[Claim 1] General formula (1)

[Formula 1]



(Among a formula, you may differ and R1, R2, R3, and R4 show the same or the radical which may have the substituent and which does not participate in a reaction.) In addition, it may join together mutually and R1, R2, R3, and R4 may form the ring. General formula characterized by making the ammonium salt of the anthranilic-acid derivative shown, and a formic-acid derivative react (2)

[Formula 2]

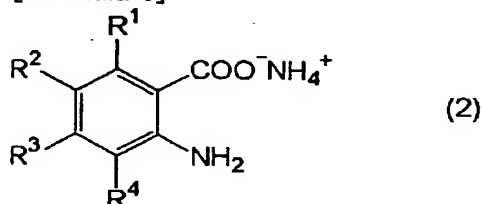


(— R1, R2, R3, and R4 are synonymous with the above among a formula.) — manufacturing method of the quinazoline-4-ON derivative shown.

[Claim 2] The manufacturing method of the quinazoline-4-ON derivative according to claim 1 whose formic-acid derivative is ORUTOGI acid ester.

[Claim 3] General formula (2)

[Formula 3]



(R1, R2, R3, and R4 are synonymous with the above among a formula.) However, the case where all of R1, R2, R3, and R4 are hydrogen atoms is removed. Ammonium salt of the anthranilic-acid derivative shown.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the approach of manufacturing a quinazoline-4-ON derivative from an anthranilic-acid derivative. A quinazoline-4-ON derivative is a compound useful as synthetic intermediate field or raw materials, such as physic and agricultural chemicals.

[0002]

[Description of the Prior Art] Conventionally, the following approaches are learned as an approach of manufacturing a quinazoline-4-ON derivative from an anthranilic-acid derivative. ** 5-iodine anthranilic acid and an acetic-acid HORUMU amidine are made to react to EP 1029853 in ethanol for 20 hours, and the method of manufacturing 6-iodine quinazoline-4-ON is indicated. However, by this approach, there was a problem that reaction time had to use an expensive acetic-acid HORUMU amidine superfluously for a long top. ** An anthranilic acid and a formamide are made to react to Chem.Pharm.Bull., and 46 and 1926 (1998), and the method of manufacturing quinazoline-4-ON is indicated. However, by this approach, there was a problem that a formamide with teratogenesis nature had to be used superfluously. As mentioned above, any approach included various problems and was not effective as a industrial process of a quinazoline-4-ON derivative.

[0003]

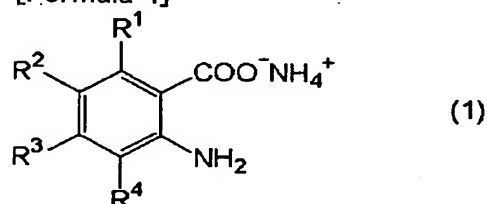
[Problem(s) to be Solved by the Invention] It is the thing which solves the technical problem of this invention, i.e., the above-mentioned trouble, and can manufacture a quinazoline-4-ON derivative by high yield from the ammonium salt of an anthranilic-acid derivative by the simple approach under a mild condition and which offers the process of a suitable quinazoline-4-ON derivative industrially.

[0004]

[Means for Solving the Problem] The technical problem of this invention is the bottom of existence of ammonia, and a general formula (1).

[0005]

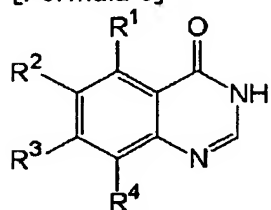
[Formula 4]



[0006] (Among a formula, you may differ and R1, R2, R3, and R4 show the same or the radical which may have the substituent and which does not participate in a reaction.) In addition, it may join together mutually and R1, R2, R3, and R4 may form the ring. General formula characterized by making the ammonium salt of the anthranilic-acid derivative shown, and a formic-acid derivative react (2)

[0007]

[Formula 5]



(2)

[0008] (— R1, R2, R3, and R4 are synonymous with the above among a formula.) — the process of the quinazoline-4-ON derivative shown is solved.

[0009]

[Embodiment of the Invention] The ammonium salt of the anthranilic-acid derivative used in this invention is shown by the aforementioned general formula (1). In the general formula (1), although R1, R2, R3, and R4 are the same or a radical which may differ and may have the substituent and which does not participate in a reaction, specifically, they show a hydrogen atom, an alkyl group, a cycloalkyl radical, an aralkyl radical, an aryl group, a halogen atom, hydroxyl, an alkoxyl group, an alkylthio group, a nitro group, a cyano group, a carbonyl group, or the amino group (except for R1). In addition, it may join together mutually and R1, R2, R3, and R4 may form the ring.

[0010] As said alkyl group, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, butyl, a pentyl radical, a hexyl group, a heptyl radical, an octyl radical, a nonyl radical, a decyl group, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0011] As said cycloalkyl radical, a cyclo propyl group, cyclo butyl, a cyclopentyl group, a cyclohexyl radical, a cycloheptyl radical, a cyclo octyl radical, etc. are mentioned, for example.

[0012] As said aralkyl radical, benzyl, a phenethyl radical, a phenylpropyl radical, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0013] As said aryl group, a phenyl group, p-tolyl group, a naphthyl group, an anthranil, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0014] As said halogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, and an iodine atom are mentioned, for example.

[0015] As said alkoxyl group, a methoxyl group, ethoxyl, propoxyl, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0016] As said alkylthio group, a methylthio radical, an ethyl thio radical, a propyl thio radical, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0017] An alkyl group, a cycloalkyl radical, an aralkyl radical, an aryl group, an alkoxyl group, an aforementioned alkylthio group, or the aforementioned amino group (except for R1) may have the substituent. The substituent made through a carbon atom as the substituent, the substituent made through an oxygen atom, the substituent made through a nitrogen atom, the substituent made through a sulfur atom, a halogen atom, etc. are mentioned.

[0018] As a substituent made through said carbon atom For example, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, butyl, a pentyl radical, Alkyl groups, such as a hexyl group; A cyclo propyl group, cyclo butyl, a cyclopentyl group, Cycloalkyl radicals, such as a cyclohexyl radical and cyclo butyl; A vinyl group, An allyl group, a propenyl radical, a cyclo propenyl radical, a cyclo butenyl group, Alkenyl radicals, such as a cyclo pentenyl radical; A pyrrolidyl radical, a pyrrolyl radical, Heterocycle type alkenyl radicals, such as a furil radical and a thienyl group; A phenyl group, a tolyl group, Aryl groups, such as a xylyl group, a biphenyl radical, a naphthyl group, an anthryl radical, and a phenan tolyl group; A formyl group, An acetyl group, a propionyl radical, an acryloyl radical, a pivaloyl radical, a cyclohexyl carbonyl group, Acyl group (acetalized); carboxyl groups, such as benzoyl, a naphthoyl radical, and a toluoyl radical; A methoxycarbonyl group, alkoxy carbonyl group [, such as an ethoxycarbonyl radical,]; — aryloxy carbonyl group [, such as a phenoxy carbonyl group,]; — alkyl halide radical [, such as a trifluoromethyl radical,]; — a cyano group is mentioned. In addition, these radicals contain various isomers.

[0019] As a substituent made through said oxygen atom, aryl oxyl radicals, such as alkoxyl group; phenoxyl radicals, such as a hydroxyl; methoxyl group, ethoxyl, propoxyl, a butoxyl radical, a

pentyl oxyl radical, a hexyl oxyl radical, a heptyl oxyl radical, and a benzyl oxyl radical, a toluyl oxyl radical, and a naphthyl oxyl radical, are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0020] As a substituent made through said nitrogen atom, heterocycle type amino-group; imino groups, such as second amino-group; morpholino radicals, such as first amino-group; dimethylamino radicals, such as a KISHIRU amino group, a phenylamino radical, and a naphthyl amino group, a diethylamino radical, a dibutylamino radical, a methylethylamino radical, a methylbutylamino radical, and a diphenylamino radical, a piperidino radical, a piperazinyl radical, a PIRAZORIJINIRU radical, a pyrrolidino radical, and an indolyl radical, are mentioned to a methylamino radical, an ethylamino radical, a butylamino radical, and cyclo, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0021] As a substituent made through said sulfur atom, thio aryl oxyl radicals, such as thio alkoxy group; thio phenoxy radicals, such as a sulfhydryl group; thio methoxy group, thio ethoxy, and thio propoxy, a thio toluyl oxyl radical, and a thio naphthyl oxyl radical, etc. are mentioned, for example. In addition, these radicals contain various isomers.

[0022] As said halogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, and an iodine atom are mentioned.

[0023] In addition, the ammonium salt of an anthranilic-acid derivative is the compound which can be obtained easily by contacting the ammonia gas of an excessive amount, liquid ammonia, aqueous ammonia, or the organic solvent solutions (for example, ammonia methanol solution, an ammonia dioxane solution, etc.) of ammonia for example, to an anthranilic-acid derivative (it indicates for the next examples 1-4 of reference).

[0024] although ORUTOGI acid ester, such as formates; ORUTOGI acid methyls, such as formic-acid; methyl formate and an ethyl formate, and ethyl orthoformate, is mentioned as a formic-acid derivative used in the reaction of this invention, for example -- desirable -- a formate and ORUTOGI acid ester -- further -- desirable -- ORUTOGI acid ester -- ORUTOGI acid methyl and ethyl orthoformate are used especially preferably.

[0025] The 1.0-10 mols of the amount of said formic-acid derivative used are 1.1-3.0 mols still more preferably preferably to one mol of ammonium salt of an anthranilic-acid derivative.

[0026] The reaction of this invention is performed to the bottom of existence of a solvent or nonexistence. As a solvent to be used, especially if a reaction is not checked, it will not be limited. For example, a methanol, ethanol, isopropyl alcohol, n-butyl alcohol, Alcohols, such as t-butyl alcohol; N,N-dimethylformamide, Amides, such as N-methyl pyrrolidone; Sulfoxides; benzene [, such as ureas; dimethyl sulfoxide], such as N and N'-dimethyl imidazolidinone, Aromatic hydrocarbon, such as toluene, a xylene, and a mesitylene; A methylene chloride, Nitril [, such as; acetonitrile and propionitrile,], such as halogenated aliphatic hydrocarbon, such as chloroform and a dichloroethane; although ether, such as diethylether, a tetrahydrofuran, and dioxane, is mentioned desirable -- alcohols and nitril -- a methanol, ethanol, and an acetonitrile are used still more preferably. Independent or two sorts or more may be mixed and used for these solvents.

[0027] Although the amount of said solvent used is suitably adjusted by the homogeneity of reaction mixture, stirring nature, etc., it is 0-5g especially preferably 0-20g still more preferably 0-50g preferably to 1g of ammonium salt of an anthranilic-acid derivative.

[0028] The reaction of this invention is performed by the approach of making the ammonium salt, formic-acid derivative, and solvent of for example, an anthranilic-acid derivative mix and stir etc. 40-200 degrees C of reaction temperature in that case are 50-150 degrees C still more preferably preferably, and especially reaction pressure is not restricted.

[0029] In addition, the quinazoline-4-ON derivative which is an end product is isolated and refined by the general approach by distillation after reaction termination (for example, concentration), recrystallization, a column chromatography, etc.

[0030]

[Example] Next, although an example is given and this invention is explained concretely, the range of this invention is not limited to these.

[0031] The example 1 (composition of anthranilic-acid ammonium) of reference

5.0g (36.5mmol) of anthranilic acids and 20ml (156mmol) of 15 mass % ammonia methanol solution were added to the glass container of 50ml of content volume equipped with stirring equipment and a thermometer, and it was made to react to it at a room temperature for 2 hours. It condensed under reduced pressure of reaction mixture after reaction termination, and anthranilic-acid ammonium 5.0g was obtained as a white solid-state (isolation yield: 94%). In addition, the physical-properties value of anthranilic-acid ammonium was as follows.

[0032] Melting point (sublimation); 145-146 degree-C1 H-NMR(DMSO-d₆, delta (ppm)); 6.37-6.43 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J= 1.2, 8.1Hz), 6.95 (6H, brs), 6.98-7.04 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, dd, J= 1.8, 7.8Hz) [0033] Example 1 (composition of quinazoline-4-ON)

Anthranilic-acid ammonium 280mg (1.8mmol) compounded by the same approach as the example 1 of reference, ORUTOGI acid methyl 400mg (3.6mmol), and methanol 1.5ml were added to the proof-pressure container made from stainless steel of 2ml of content volume, and it was made to react to it at 120 degrees C for 2 hours. When it cooled to the room temperature after reaction termination and high performance chromatography analyzed reaction mixture (absolutely assay), quinazoline-4-ON was generating 214mg (reaction yield: 81%).

[0034] The example 2 (composition of 4-chloro anthranilic-acid ammonium) of reference 5.0g (29.1mmol) of 4-chloro anthranilic acids and 20ml (156mmol) of 15 mass % ammonia methanol solution were added to the glass container of 50ml of content volume equipped with stirring equipment and a thermometer, and it was made to react to it at a room temperature for 2 hours. It condensed under reduced pressure of reaction mixture after reaction termination, and 4-chloro anthranilic-acid ammonium 5.0g was obtained as a white solid-state (isolation yield: 95%). In addition, 4-chloro anthranilic-acid ammonium is a new compound shown with the following physical-properties values.

[0035] Melting point (sublimation); 232-233 degree-C1 H-NMR(DMSO-d₆, delta (ppm)); 6.43 (1H, dd, J= 2.4, 8.4Hz), 6.69 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.0 (3H, brs), 7.69 (1H, d, J= 8.4Hz), 11.0 (3H, brs)

[0036] Example 2 (composition of 7-chloro quinazoline-4-ON)

4-chloro anthranilic-acid ammonium 340mg (1.8mmol) compounded by the same approach as the example 2 of reference, ORUTOGI acid methyl 400mg (3.6mmol), and methanol 1.5ml were added to the proof-pressure container made from stainless steel of 2ml of content volume, and it was made to react to it at 120 degrees C for 2 hours. When it cooled to the room temperature after reaction termination and high performance chromatography analyzed reaction mixture (absolutely assay), 7-chloro quinazoline-4-ON was generating 176mg (reaction yield: 54%).

[0037] The example 3 (composition of 5-chloro anthranilic-acid ammonium) of reference 5.0g (29.1mmol) of 5-chloro anthranilic acids and 20ml (156mmol) of 15 mass % ammonia methanol solution were added to the glass container of 50ml of content volume equipped with stirring equipment and a thermometer, and it was made to react to it at a room temperature for 2 hours. It condensed under reduced pressure of reaction mixture after reaction termination, and 5-chloro anthranilic-acid ammonium 5.0g was obtained as a light yellow solid-state (isolation yield: 95%). In addition, 5-chloro anthranilic-acid ammonium is a new compound shown with the following physical-properties values.

[0038] Melting point (sublimation); 161-162 degree-C1 H-NMR(DMSO-d₆, delta (ppm)); 6.57 (1H, d, J= 8.4Hz), 6.99 (1H, dd, J= 2.7, 8.4Hz), 7.0 (3H, brs), 7.65 (1H, d, 2.7Hz), 11.0 (3H, brs) [0039]

Example 3 (composition of 6-chloro quinazoline-4-ON)

5-chloro anthranilic-acid ammonium 340mg (1.8mmol) compounded by the same approach as the example 3 of reference, ORUTOGI acid methyl 400mg (3.6mmol), and methanol 1.5ml were added to the proof-pressure container made from stainless steel of 2ml of content volume, and it was made to react to it at 120 degrees C for 2 hours. When it cooled to the room temperature after reaction termination and high performance chromatography analyzed reaction mixture (absolutely assay), 6-chloro quinazoline-4-ON was generating 307mg (reaction yield: 94%).

[0040] Example 4 (composition of 6-chloro quinazoline-4-ON)

5-chloro anthranilic-acid ammonium 340mg (1.8mmol) compounded by the same approach as the example 3 of reference, ORUTOGI acid methyl 400mg (3.6mmol), and acetonitrile 1.5ml were added to the proof-pressure container made from stainless steel of 2ml of content volume, and it was made to react to it at 120 degrees C for 2 hours. When it cooled to the room temperature

after reaction termination and high performance chromatography analyzed reaction mixture (absolutely assay), 6-chloro quinazoline-4-ON was generating 303mg (reaction yield: 93%).

[0041] The example 4 (composition of 5-iodine anthranilic-acid ammonium) of reference 10.0g (38mmol) of 5-iodine anthranilic acids and 100ml (780mmol) of 15 mass % ammonia methanol solution were added to the glass container of 200ml of content volume equipped with stirring equipment and a thermometer, and it was made to react to it at a room temperature for 3 hours. It condensed under reduced pressure of reaction mixture after reaction termination, and 5-iodine anthranilic-acid ammonium 9.0g was obtained as a pale-red-color solid-state (isolation yield: 85%). In addition, 5-iodine anthranilic-acid ammonium is a new compound shown with the following physical-properties values.

[0042] Melting point (decomposition); 160 degree-C¹ H-NMR(DMSO-d₆, delta (ppm)); 6.45 (1H, d, J= 8.7Hz), 6.5 (3H, brs), 7.25 (1H, dd, J= 2.4, 8.7Hz), 7.96 (1H, d, J= 2.4Hz), 11.0 (3H, brs) [0043]

Example 5 (composition of 6-iodine quinazoline-4-ON)

5-iodine anthranilic-acid ammonium 530mg (1.9mmol) compounded by the same approach as the example 4 of reference, ORUTOGI acid methyl 403mg (3.8mmol), and methanol 1.5ml were added to the proof-pressure container made from stainless steel of 2ml of content volume, and it was made to react to it at 120 degrees C for 2 hours. When it cooled to the room temperature after reaction termination and high performance chromatography analyzed reaction mixture (absolutely assay), 6-iodine quinazoline-4-ON was generating 402mg (reaction yield: 77%).

[0044] Example 6 (composition of 6-iodine quinazoline-4-ON)

5-iodine anthranilic-acid ammonium 530mg (1.9mmol) compounded by the same approach as the example 4 of reference, ORUTOGI acid methyl 403mg (3.8mmol), and n-butyl alcohol 1.5ml were added to the glass container of 2ml of content volume equipped with the reflux condenser, and it was made to react to it at 120 degrees C for 2 hours. When it cooled to the room temperature after reaction termination and high performance chromatography analyzed reaction mixture (absolutely assay), 6-iodine quinazoline-4-ON was generating 350mg (reaction yield: 67%).

[0045]

[Effect of the Invention] The manufacturing method of the suitable quinazoline-4-ON derivative for the industrial target which can manufacture under mild conditions by this invention, and can manufacture a quinazoline-4-ON derivative by high yield from the ammonium salt of an anthranilic-acid derivative by the simple approach can be offered.

[Translation done.]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-212862

(P2003-212862A)

(43) 公開日 平成15年7月30日 (2003.7.30)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

データベース(参考)

C 0 7 D 239/88

C 0 7 D 239/88

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2002-7014(P2002-7014)

(22) 出願日 平成14年1月16日 (2002.1.16)

(71) 出願人 000000206

宇部興産株式会社

山口県宇部市大字小串1978番地の96

(72) 発明者 西野 繁榮

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部

興産株式会社宇部研究所内

(72) 発明者 弘津 健二

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部

興産株式会社宇部研究所内

(72) 発明者 島 秀好

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部

興産株式会社宇部研究所内

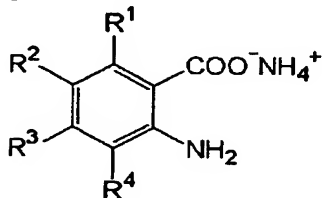
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナゾリン-4-オン誘導体の製造法

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、温和な条件下、簡便な方法によって、一般式 (1)

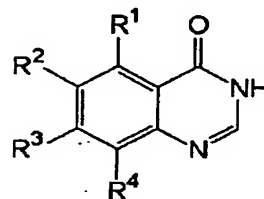
【化1】



(1)

(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、反応に関与しない基を示す。なお、R¹、R²、R³及びR⁴は、互いに結合して環を形成していても良い。)で示されるアントラニル酸誘導体のアンモニウム塩から、一般式 (2)

【化2】



(2)

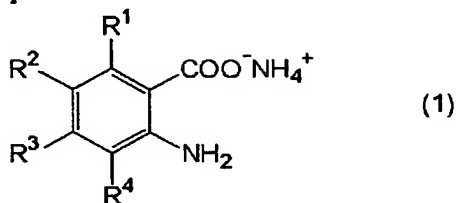
(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、前記と同義である。)で示されるキナゾリン-4-オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン-4-オン誘導体の製造法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、アントラニル酸誘導体のアンモニウム塩とギ酸誘導体とを反応させることを特徴とする、キナゾリン-4-オン誘導体の製造法によって解決される。

【特許請求の範囲】

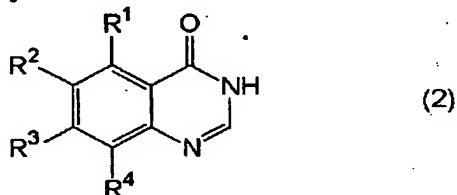
【請求項1】一般式(1)

【化1】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なっているとしても良く、置換基を有しているとしても良い、反応に関与しない基を示す。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成しているとしても良い。)で示されるアントラニル酸誘導体のアンモニウム塩とギ酸誘導体とを反応させることを特徴とする、一般式(2)

【化2】

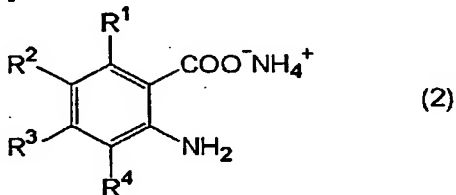


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記と同義である。)で示されるキナゾリン-4-オン誘導体の製造法。

【請求項2】ギ酸誘導体がオルトギ酸エステルである請求項1記載のキナゾリン-4-オン誘導体の製造法。

【請求項3】一般式(2)

【化3】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記と同義である。但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が全て水素原子である場合を除く。)で示されるアントラニル酸誘導体のアンモニウム塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アントラニル酸誘導体からキナゾリン-4-オン誘導体を製造する方法に関する。キナゾリン-4-オン誘導体は、医薬や農薬等の合成中間体又は原料として有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】従来、アントラニル酸誘導体からキナゾリン-4-オン誘導体を製造する方法としては、以下の方法が知られている。①EP 1029853には、5-ヨードアントラニル酸と酢酸ホルムアミジンとをエタノール中で20時間反応させて、6-ヨードキナゾリン-4-オンを製造する

方法が開示されている。しかしながら、この方法では、反応時間が長い上に、高価な酢酸ホルムアミジンを過剰に使用しなければならないという問題があった。②Chem. Pharm. Bull., 46, 1926(1998)には、アントラニル酸とホルムアミドとを反応させて、キナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、催奇性のあるホルムアミドを過剰に使用しなければならないという問題があった。以上、いずれの方法も種々の問題を含んでおり、キナゾリン-4-オン誘導体の工業的製法としては有効ではなかった。

【0003】

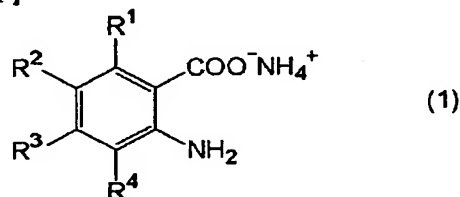
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸誘導体のアンモニウム塩からキナゾリン-4-オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン-4-オン誘導体の製法を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の課題は、アンモニア存在下、一般式(1)

【0005】

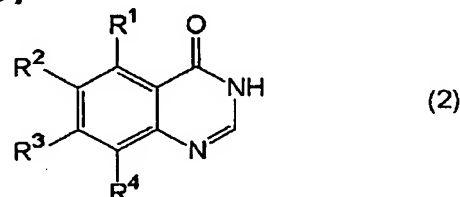
【化4】



【0006】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なっているとしても良く、置換基を有しているとしても良い、反応に関与しない基を示す。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成しているとしても良い。)で示されるアントラニル酸誘導体のアンモニウム塩とギ酸誘導体とを反応させることを特徴とする、一般式(2)

【0007】

【化5】



【0008】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記と同義である。)で示されるキナゾリン-4-オン誘導体の製法によって解決される。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明において使用するアントラニル酸誘導体のアンモニウム塩は、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、 R^1 、 R^2 、

3

R^3 及び R^4 は、同一又は異なっても良く、置換基を有していても良い、反応に関与しない基であるが、具体的には、例えば、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基又はアミノ基 (R^1 を除く) を示す。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成していても良い。

【0010】前記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0011】前記シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

【0012】前記アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0013】前記アリール基としては、例えば、フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0014】前記ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0015】前記アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0016】前記アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0017】前記のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルキルチオ基又はアミノ基 (R^1 を除く) は、置換基を有していても良い。その置換基としては、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、窒素原子を介して出来る置換基、硫黄原子を介して出来る置換基、ハロゲン原子等が挙げられる。

【0018】前記炭素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基等のシクロアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等のアルケニル基；ピロリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基等の複素環式アルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ピフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ホルミル基、

4

アセチル基、プロピオニル基、アクリロイル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアシル基 (アセタール化されていても良い)；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；シアノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0019】前記酸素原子を介して出来る置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、ベンジルオキシ基等のアルコキシ基；フェノキシ基、トルイルオキシ基、ナフチルオキシ基等のアリールオキシ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0020】前記窒素原子を介して出来る置換基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ブチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の第一アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルブチルアミノ基、ジフェニルアミノ基等の第二アミノ基；モルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリジノ基、インドリル基等の複素環式アミノ基；イミノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0021】前記硫黄原子を介して出来る置換基としては、例えば、メルカプト基；チオメトキシ基、チオエトキシ基、チオプロポキシ基等のチオアルコキシ基；チオフェノキシ基、チオトルイルオキシ基、チオナフチルオキシ基等のチオアリールオキシ基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【0022】前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0023】なお、アントラニル酸誘導体のアンモニウム塩は、例えば、アントラニル酸誘導体に、過剰量のアンモニアガス、液体アンモニア、アンモニア水又はアンモニアの有機溶媒溶液 (例えば、アンモニアメタノール溶液、アンモニアジオキサン溶液等) を接触させることによって容易に得ることが出来る化合物である (後の参考例1~4に記載)。

【0024】本発明の反応において使用するギ酸誘導体としては、例えば、ギ酸；ギ酸メチル、ギ酸エチル等のギ酸エステル類；オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等のオルトギ酸エステル類等が挙げられるが、好ましくはギ酸エステル、オルトギ酸エステル、更に好ましくはオルトギ酸エステル、特に好ましくはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルが使用される。

【0025】前記ギ酸誘導体の使用量は、アントラニル

酸誘導体のアンモニウム塩1molに対して、好ましくは1.0~10mol、更に好ましくは1.1~3.0molである。

【0026】本発明の反応は溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド類；*N,N'*-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、ニトリル類、更に好ましくはメタノール、エタノール、アセトニトリルが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0027】前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、アントラニル酸誘導体のアンモニウム塩1gに対して、好ましくは0~50g、更に好ましくは0~20g、特に好ましくは0~5gである。

【0028】本発明の反応は、例えば、アントラニル酸誘導体のアンモニウム塩、ギ酸誘導体及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは40~200℃、更に好ましくは50~150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0029】なお、最終生成物であるキナゾリン-4-オン誘導体は、反応終了後、例えば、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

【0030】

【実施例】次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0031】参考例1（アントラニル酸アンモニウムの合成）

攪拌装置及び温度計を備えた内容積50mlのガラス製容器に、アントラニル酸5.0g (36.5mmol) 及び15質量%アンモニアメタノール溶液20ml (156mmol) を加え、室温で2時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、白色固体として、アントラニル酸アンモニウム5.0gを得た（単離収率：94%）。なお、アントラニル酸アンモニウムの物性値は以下の通りであった。

【0032】融点（昇華）；145~146℃

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ (ppm)) ; 6.37~6.43 (1H, m)、6.56 (1H, dd, J=1.2, 8.1Hz)、6.95 (6H, brs)、6.98~7.04 (1H, m)、7.69~7.72 (1H, dd, J=1.8, 7.8Hz)

【0033】実施例1（キナゾリン-4-オンの合成）

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、参考例1と同様な方法で合成したアントラニル酸アンモニウム280mg (1.8mmol)、オルトギ酸メチル400mg (3.6mmol) 及びメタノール1.5mlを加え、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、キナゾリン-4-オンが214mg生成していた（反応収率：81%）。

【0034】参考例2（4-クロロアントラニル酸アンモニウムの合成）

10 攪拌装置及び温度計を備えた内容積50mlのガラス製容器に、4-クロロアントラニル酸5.0g (29.1mmol) 及び15質量%アンモニアメタノール溶液20ml (156mmol) を加え、室温で2時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、白色固体として、4-クロロアントラニル酸アンモニウム5.0gを得た（単離収率：95%）。なお、4-クロロアントラニル酸アンモニウムは以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0035】融点（昇華）；232~233℃

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ (ppm)) ; 6.43 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz)、6.69 (1H, d, J=2.4Hz)、7.0 (3H, brs)、7.69 (1H, d, J=8.4Hz)、11.0 (3H, brs)

【0036】実施例2（7-クロロキナゾリン-4-オンの合成）

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、参考例2と同様な方法で合成した4-クロロアントラニル酸アンモニウム340mg (1.8mmol)、オルトギ酸メチル400mg (3.6mmol) 及びメタノール1.5mlを加え、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、7-クロロキナゾリン-4-オンが176mg生成していた（反応収率：54%）。

【0037】参考例3（5-クロロアントラニル酸アンモニウムの合成）

30 攪拌装置及び温度計を備えた内容積50mlのガラス製容器に、5-クロロアントラニル酸5.0g (29.1mmol) 及び15質量%アンモニアメタノール溶液20ml (156mmol) を加え、室温で2時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、淡黄色固体として、5-クロロアントラニル酸アンモニウム5.0gを得た（単離収率：95%）。なお、5-クロロアントラニル酸アンモニウムは以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0038】融点（昇華）；161~162℃

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ (ppm)) ; 6.57 (1H, d, J=8.4Hz)、6.99 (1H, dd, J=2.7, 8.4Hz)、7.0 (3H, brs)、7.65 (1H, d, 2.7Hz)、11.0 (3H, brs)

【0039】実施例3（6-クロロキナゾリン-4-オンの合成）

50 内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、参考例3と同様な方法で合成した5-クロロアントラニル酸アンモニウム340mg (1.8mmol)、オルトギ酸メチル400mg (3.6mmol) 及び

メタノール1.5mlを加え、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、6-クロロキナゾリン-4-オンが307mg生成していた（反応収率：94%）。

【0040】実施例4（6-クロロキナゾリン-4-オンの合成）

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、参考例3と同様な方法で合成した5-クロロアントラニル酸アンモニウム340mg（1.8mmol）、オルトギ酸メチル400mg（3.6mmol）及びアセトニトリル1.5mlを加え、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、6-クロロキナゾリン-4-オンが303mg生成していた（反応収率：93%）。

【0041】参考例4（5-ヨードアントラニル酸アンモニウムの合成）

攪拌装置及び温度計を備えた内容積200mlのガラス製容器に、5-ヨードアントラニル酸10.0g（38mmol）及び15質量%アンモニアメタノール溶液100ml（780mmol）を加え、室温で3時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、淡赤色固体として、5-ヨードアントラニル酸アンモニウム9.0gを得た（単離収率：85%）。なお、5-ヨードアントラニル酸アンモニウムは以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0042】融点（分解）；160℃

¹H-NMR（DMSO-d₆，δ（ppm））；6.45（1H，d，J=8.7Hz）、6.5（3H，brs）、7.25（1H，dd，J=2.4，8.7Hz）、7.96（1H，d，J=2.4*

* Hz）、11.0（3H，brs）

【0043】実施例5（6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成）

内容積2mlのステンレス製耐圧容器に、参考例4と同様な方法で合成した5-ヨードアントラニル酸アンモニウム530mg（1.9mmol）、オルトギ酸メチル403mg（3.8mmol）及びメタノール1.5mlを加え、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、6-ヨードキナゾリン-4-オンが402mg生成していた（反応収率：77%）。

【0044】実施例6（6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成）

還流冷却器を備えた内容積2mlのガラス製容器に、参考例4と同様な方法で合成した5-ヨードアントラニル酸アンモニウム530mg（1.9mmol）、オルトギ酸メチル403mg（3.8mmol）及びn-ブチルアルコール1.5mlを加え、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、6-ヨードキナゾリン-4-オンが350mg生成していた（反応収率：67%）。

【0045】

【発明の効果】本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸誘導体のアンモニウム塩からキナゾリン-4-オン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適なキナゾリン-4-オン誘導体の製造法を提供することが出来る。

フロントページの続き

(72)発明者 原田 崇司

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 小田 広行

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

THIS PAGE BLANK (USPTO)